

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lysodren 500 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka tableta vsebuje 500 mg mitotana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tablete.

Bele, bikonveksne, okrogle tablete z zarezi.

Na eni strani imajo zarezo, na drugi pa vtisnjen napis »BL« nad »L1«.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje napredovalega (neizrezljivega, metastatskega ali relapsiranega) karcinoma skorje nadledvične žleze (ACC - adrenocortical carcinoma).

Učinek zdravila Lysodren na nefunkcionalne karcinome skorje nadledvične žleze ni dognan.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj uvede in spremlja primerno izkušen zdravnik.

Odmerjanje

Zdravljenje pri odraslih je treba začeti z odmerkom 2–3 g mitotana na dan in odmerek progresivno povečevati (npr. v dvotedenskih intervalih), dokler ravni mitotana v plazmi ne dosežejo območja terapevtskih koncentracij 14–20 mg/l.

Če je nadzor simptomov Cushingovega sindroma pri zelo simptomatskih bolnikih nujen, bo morda treba uporabiti večje začetne odmerke od 4–6 g na dan in dnevni odmerek povečevati hitreje (npr. vsak teden).

Na splošno ni priporočljivo uporabiti začetnih odmerkov, večjih od 6 g/dan.

Prilagajanje, nadzorovanje in prekinitev odmerjanja

Cilj prilagajanja odmerka je doseči območje terapevtskih koncentracij (ravni mitotana v plazmi 14–20 mg/l), ki zagotavlja optimalno uporabo zdravila Lysodren ob sprejemljivi varnosti. Nekateri podatki so pokazali, da lahko koncentracije mitotana v plazmi nad 14 mg/l okrepijo učinkovitost (glejte poglavje 5.1). Plazemske koncentracije mitotana višje od 20 mg/l so mogoče povezane s hudimi neželenimi učinki, vključno z nevrotoksičnostjo, in ne prinašajo koristi v smislu učinkovitosti, zato se te mejne vrednosti koncentracije ne sme preseči. Koncentracijo mitotana v plazmi je treba nadzorovati, da se prilagodi odmerek zdravila Lysodren in prepreči doseganje toksičnih koncentracij. Za dodatne informacije o testiranju vzorcev se obrnite na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali njegovega lokalnega predstavnika (glejte poglavje 7).

Odmerjanje je treba prilagoditi vsakemu bolniku posebej na podlagi nadzorovanja plazemskih koncentracij mitotana in klinične tolerance, dokler plazemske koncentracije mitotana ne dosežejo

območja terapevtskih koncentracij 14–20 mg/l. Ciljna plazemska koncentracija se ponavadi doseže v 3 do 5 mesecih.

Plazemske koncentracije mitotana je treba izmeriti po vsakem prilagajanju odmerka in v pogostih intervalih (npr. vsaka dva tedna), dokler ni dosežen optimalni vzdrževalni odmerek. Pri večjih začetnih odmerkih je treba plazemske koncentracije nadzorovati pogosteje (npr. vsak teden). Upoštevati je treba, da prilagoditve nimajo takojšnjega vpliva na koncentracijo mitotana v plazmi (glejte poglavje 4.4). Poleg tega je treba zaradi kopičenja v tkivih koncentracijo mitotana v plazmi redno meriti (npr. enkrat mesečno) po tem, ko je bil vzdrževalni odmerek dosežen.

Redno spremljanje (npr. vsaka dva meseca) plazemske koncentracije mitotana je nujno tudi po prekinitvi zdravljenja. Zdravljenje se lahko nadaljuje, ko je plazemska koncentracija mitotana med 14 in 20 mg/l. Zaradi podaljšanega razpolovnega časa lahko znatne koncentracije v serumu vztrajajo več tednov po koncu zdravljenja.

Če se pojavijo resni neželeni učinki, kot npr. nevrotoksičnost, je morda potrebno začasno prekiniti zdravljenje z mitotanom. V primeru blage toksičnosti je potrebno odmerek zmanjševati, dokler se ne doseže največji prenosljivi odmerek.

Zdravljenje z zdravilom Lysodren naj traja, dokler so opazne klinične koristi zdravila. Če kliničnih koristi ni opaziti po 3 mesecih optimalnega odmerjanja, je treba z zdravljenjem trajno prekiniti.

Posebne populacije bolnikov

Pediatrična populacija

Izkušenj pri otrocih je malo.

Odmerjanje mitotana pri pediatričnih bolnikih ni povsem določeno, vendar se zdi, da je po prilagoditvi odmerjanja glede na telesno površino, ekvivalentno odmerjanju pri odraslih bolnikih.

Pri otrocih in mladostnikih je treba zdravljenje začeti z odmerkom 1,5 do 3,5 g/m²/dan z namenom doseči 4 g/m²/dan. Plazemske koncentracije mitotana je treba nadzorovati enako kot pri odraslih, posebna pozornost pa je potrebna, ko plazemske koncentracije dosežejo 10 mg/l, saj lahko pride do hitrega povečanja plazemske koncentracije. Odmerek se lahko zmanjša po 2 ali 3 mesecih, glede na plazemske koncentracije mitotana, ali če se pojavi resna toksičnost.

Jetrna okvara

Pri uporabi mitotana pri bolnikih z jetrno okvaro ni izkušenj, zato ni dovolj podatkov, s katerimi bi se lahko priporočil odmerek za to skupino bolnikov. Ker se mitotan presnavlja predvsem preko jeter, se pričakuje, da bodo plazemske koncentracije mitotana višje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter. Uporaba mitotana pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter ni priporočljiva. Pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem jeter je treba biti previden in nadzorovati je treba delovanje jeter. Za te bolnike še posebej priporočamo spremljanje plazemskih koncentracij mitotana (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara

Pri uporabi mitotana pri bolnikih z ledvično okvaro ni izkušenj, zato ni podatkov s katerimi bi se lahko priporočil odmerek za to skupino bolnikov. Uporaba mitotana pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ni priporočljiva. V primerih blage do zmerne ledvične okvare pa je potrebna previdnost. Za te bolnike še posebej priporočamo spremljanje plazemskih koncentracij mitotana (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri uporabi mitotana pri starejših bolnikih ni izkušenj, zato ni podatkov s katerimi bi se lahko priporočil odmerek za to skupino bolnikov. Pri teh bolnikih je treba biti previden, predvsem pa je priporočljivo redno nadzorovati plazemske koncentracije mitotana.

Način uporabe

Skupni dnevni odmerek je treba razdeliti v dva ali tri odmerke, kakor je primerno za bolnika. Tablete

je treba zaužiti s kozarcem vode in med obroki, ki vsebujejo hrano, bogato z maščobami (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba svetovati, naj ne uporabljajo tablet, ki kažejo znake kvarjenja, skrbnikom pa, naj med rokovanjem s tabletami uporabljajo rokavice za enkratno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Sočasna uporaba s spironolaktonom (glejte poglavje 4.5)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja: Pred začetkom zdravljenja z mitotanom je treba kirurško odstraniti velike metastatske mase, da se zmanjša tveganje za infarkt in krvavitve v tumorju zaradi hitrega citotoksičnega učinka mitotana.

Tveganje za oslajeno delovanje nadledvične žleze: Vsi bolniki z nefunkcionalnim tumorjem in 75 % bolnikov s funkcionalnim tumorjem kažejo znake oslajenega delovanja nadledvične žleze. Pri teh bolnikih bo morda potrebno nadomeščanje steroidov. Ker mitotan zviša plazemske koncentracije beljakovin, ki se vežejo na steroide, so za optimalno odmerjanje nadomestnih steroidov potrebna merjenja prostega kortizola in kortikotropina (ACTH) (glejte poglavje 4.8). Glukokortikoidna insuficienca je pogostejša, vendar se lahko pojavi tudi mineralokortikoidna insuficienca, zato bo morda potrebno ustrezno prilagoditi nadomeščanje steroidov.

Šok, huda travma ali okužba: Ker je poglavitno delovanje mitotana supresija nadledvične žleze, je potrebno zdravljenje začasno prekiniti v primerih šoka, hude travme ali okužbe. V teh primerih je potrebno dajati eksogene steroide, saj nadledvična žleza morda ne začne takoj izločati steroidov. Zaradi povečanega tveganja akutne adrenokortikalne insuficience, je potrebno bolnikom svetovati, da takoj obvestijo svojega zdravnika v primerih poškodbe, okužbe ali katerekoli sočasne druge bolezni. Bolniki naj imajo pri sebi kartico za bolnika za zdravilo Lysodren, ki je priložena navodilu za uporabo. Kartica navaja, da so nagnjeni k insuficienci nadledvične žleze in da naj se v primeru nujne zdravstvene oskrbe izvedejo primerni previdnostni ukrepi.

Spremljanje plazemskih koncentracij: Koncentracijo mitotana v plazmi je treba nadzorovati, da se prilagodi odmerek mitotana, zlasti če se zdravljenje začneja z večjimi odmerki. Za doseganje želenih terapevtskih ravni v območju 14–20 mg/l in izogibanje specifičnim neželenim reakcijam je morda potrebno prilagajanje odmerka (glejte poglavje 4.2). Za dodatne informacije o testiranju vzorcev se obrnite na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali njegovega lokalnega predstavnika (glejte poglavje 7).

Jetrna ali ledvična okvara: Pri bolnikih s hudo jetrno ali ledvično okvaro ni dovolj podatkov, s katerimi bi lahko upravičili uporabo mitotana. Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno ali ledvično okvaro je potrebna previdnost, zlasti pa je priporočeno spremljanje plazemskih koncentracij mitotana (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, zdravljenih z mitotanom, so opazili hepatotoksičnost. Opazili so primere poškodbe jeter (hepatocelularne, holestatske in mešane) in avtoimunega hepatitisa. Redno je treba opravljati teste delovanja jeter (ravni alanin-transaminaze [ALT], aspartat-transaminaze [AST] bilirubina in alkalne fosfataze [ALP]), zlasti v prvih mesecih zdravljenja ali kadar je treba povečati odmerek. Če sta AST in/ali ALT povišana za > 5 ULN ali ALP ali bilirubin za > 2 ULN, obstaja tveganje za poškodbo jeter/odpoved delovanja jeter. V tem primeru je treba zdravljenje z zdravilom Lysodren prekiniti. Zdravljenje se lahko nadaljuje po presoji zdravnika, odvisno od resnosti dogodka in bolnikovega kliničnega stanja.

Presnovne in prehranske motnje: Ne glede na odmerjanje zdravila Lysodren je treba redno spremljati trigliceride, zlasti pri bolnikih z dislipidemijo (kot so presnovni sindrom, zloraba alkohola, prehrana z visoko vsebnostjo maščob ...) ali s tveganjem zanjo. V primeru hude hipertrigliceridemije se lahko razmisli o zdravljenju za zniževanje trigliceridov in prekinitvi zdravljenja z zdravilom Lysodren, saj je to potencialni vzrok za akutni pankreatitis.

Kopičenje mitotana v tkivih: Maščobno tkivo lahko deluje kot zbiralnik mitotana, zaradi česar se podaljša razpolovni čas in poveča možnost kopičenja mitotana. Posledično se kljub stalnemu odmerku koncentracija mitotana lahko zviša. Zato je spremljanje plazemske koncentracije mitotana (npr. vsaka dva meseca) nujno tudi po prekinitvi zdravljenja, saj lahko pride do podaljšanega sproščanja mitotana. Previdnost in pozorno spremljanje plazemskih koncentracij mitotana sta zelo priporočena pri zdravljenju bolnikov s prekomerno telesno maso in bolnikov, ki so pred kratkim shujšali.

Motnje osrednjega živčnega sistema: Dolgotrajno neprekinjeno dajanje visokih odmerkov mitotana lahko povzroči reverzibilne poškodbe možganov in motnje delovanja. V rednih intervalih je potrebno opravljati vedenjske in nevrološke ocene bolnikov, še posebej če plazemske koncentracije presežejo 20 mg/l (glejte poglavje 4.8).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: Zdravljenje z mitotanom lahko vpliva na vse krvne celice. Med zdravljenjem z mitotanom so pogosto poročali o levkopeniji (vključno z nevtropenijo), anemiji in trombocitopeniji (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem z mitotanom je treba spremljati število rdečih in belih krvničk ter trombocitov.

Čas krvavitve: Pri bolnikih zdravljenih z mitotanom so poročali o podaljšanem času krvavitve. Pri nekaterih bolnikih je lahko čas krvavitve *in vitro* normalen, vendar s patološko agregacijo trombocitov, povzročeno z adenozin difosfatom (ADP). To je potrebno upoštevati, če se preučuje možnost kirurških posegov (glejte poglavje 4.8).

Varfarin in kumarinu podobna antikoagulacijska zdravila: Kadar se mitotan daje bolnikom, ki uporabljajo kumarinu podobne antikoagulate, je treba bolnike skrbno spremljati zaradi morebitne spremembe odmerka antikoagulacijskega zdravila (glejte poglavje 4.5).

Snovi, ki se presnavljajo preko citokroma P450 in zlasti citokroma 3A4: Mitotan je pospeševalec jetrnih encimov in se mora uporabljati previdno v primerih sočasne uporabe zdravil, na katere vpliva jetrna presnova (glejte poglavje 4.5).

Ženske pred menopavzo: v tej populaciji so opazili večjo pojavnost nemalignih makrocist na jajčnikih, pogosto na obeh jajčnikih in več cist naenkrat. Makrociste na jajčnikih so lahko simptomatske (npr. medenična bolečina ali nelagodje, vaginalna krvavitev ali motnje menstruacije) ali asimptomatske. Poročali so o posameznih primerih zapletenih cist (torzija adneksov in razpok hemoragične ciste). Po prenehanju jemanja mitotana so opazili izboljšanje. Ženskam je treba svetovati, naj v primeru ginekoloških simptomov, kot je krvavitev in/ali medenična bolečina, poiščejo zdravniško pomoč. Pri ženskah pred menopavzo, ki se zdravijo z mitotanom, je priporočljivo redno spremljanje jajčnikov z ultrazvokom.

Pediatrična populacija: Pri otrocih in mladostnikih lahko v času zdravljenja z mitotanom opazimo nevro-psihološko nazadovanje. V teh primerih je potrebno preiskati delovanje ščitnice, da se odkrije morebitne okvare ščitnice povezane z zdravljenjem z mitotanom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Spironolakton: Mitotan se ne sme dajati sočasno s spironolaktonom, ker lahko ta učinkovina ovira delovanje mitotana (glejte poglavje 4.3).

Varfarin in kumarinu podobna antikoagulacijska zdravila: Poročajo, da mitotan pospešuje presnavljanje varfarina z indukcijo mikrosomskih encimov v jetrih. To delovanje lahko povzroči

potrebo po večjih odmerkih varfarina. Zato je treba bolnike, ki se sočasno zdravijo z mitotanom in kumarinu podobnimi antikoagulacijskimi zdravili, skrbno spremljati zaradi morebitne spremembe odmerka antikoagulacijskega zdravila.

Snovi, ki se presnavljajo preko citokroma P450: Za mitotan je dokazano, da ima pospeševalni učinek na encime citokroma P450. Zaradi tega se lahko spremenijo plazemske koncentracije snovi, ki se presnavljajo preko citokroma P450. Ker ni poznano, kateri izoencimi P450 so vpleteni, je potrebna pazljivost pri sočasnem predpisovanju učinkovin, ki se presnavljajo po tej poti, med drugim tudi antikonvulzivov, rifabutina, rifampicina, grizeofulvina in šentjanževke (*Hypericum perforatum*). Zlasti je za mitotan dokazano, da inducira citokrom 3A4. Zato se lahko spremenijo plazemske koncentracije snovi, ki se presnavljajo prek citokroma 3A4. Pri sočasnem predpisovanju učinkovin, ki se presnavljajo po tej poti, kot so, med drugimi, sunitinib, etopozid in midazolam, je potrebna previdnost, pri sočasni uporabi z mitotanom pa je treba odmerek ustrezno prilagoditi. Indukcija encimov bo verjetno vztrajala tudi po prenehanju zdravljenja z mitotanom.

Zdravila, ki delujejo na osrednje živčevje: V visokih koncentracijah mitotan lahko povzroči neželene učinke v osrednjem živčnem sistemu (glejte poglavje 4.8). Čeprav specifični podatki o farmakodinamičnih interakcijah v centralnem živčnem sistemu niso na voljo, pa je ta učinek mitotana potrebno upoštevati pri sočasnem predpisovanju zdravil, ki delujejo sedativno na osrednji živčni sistem.

Hrana, bogata z maščobami: Na podlagi podatkov o različnih pripravkih mitotana ugotavljajo, da jemanje s hrano, bogato z maščobo, pospeši absorpcijo mitotana (glejte poglavje 5.2).

Proteini, ki se vežejo na hormone: Pokazali so, da mitotan poveča plazemske koncentracije proteinov, ki se vežejo na hormone (npr. globulina, ki se veže na spolne hormone (SHBG) in globulina, ki se veže na kortikosteroide (CBG). To je treba upoštevati pri interpretaciji rezultatov hormonskih preiskav, lahko pa tudi povzroči ginekomastijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki iz omejenega števila izpostavitve med nosečnostjo nakazujejo okvare nadledvične žleze pri plodu po izpostavljenosti mitotanu. Mitotan so zaznali v krvi plodove popkovine. Nosečnice je treba opozoriti na morebitno tveganje za plod. Študije vpliva mitotana na razmnoževanje pri živalih niso bile izvedene. V študijah na živalih s podobnimi snovmi so odkrili reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Zdravila Lysodren ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja in po prekinitvi zdravljenja, dokler so koncentracije mitotana v plazmi zaznavne, uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo, kar lahko traja več mesecev. Upoštevati je potrebno podaljšano izločanje mitotana iz telesa po prekinitvi jemanja zdravila Lysodren (glejte poglavje 5.2).

Dojenje

Ker je mitotan lipofilne narave, je verjetno, da se izloča v materinem mleku. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov pri dojenem otroku je dojenje kontraindicirano med jemanjem mitotana (glejte poglavje 4.3) in po prekinitvi zdravljenja, dokler so plazemske koncentracije mitotana zaznavne.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lysodren ima velik vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnike, ki se zdravijo ambulantno, je treba opozoriti, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Podatki o varnosti temeljijo na literaturi (večinoma retrospektivne študije). Več kot 80 % bolnikov zdravljenih z mitotanom je imelo vsaj eno vrsto neželenih učinkov. Spodaj naštetih neželenih učinkov zdravila so razvrščeni po organskem sistemu in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 1: Pogostnost neželenih reakcij

Organski sistem	Neželena reakcija		
	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>			Oportunistična okužba
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Levkopenija Podaljšano trajanje krvavitve	Anemija Trombocitopenija	
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			Preobčutljivostne reakcije
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	Oslabljeno delovanje nadledvične žleze		Motnje delovanja ščitnice Hipogonadizem (pri moških)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	Zmanjšan apetit Hiperholesterolemija Hipertrigliceridemija		Hipourikemija
<i>Psihiatrične motnje</i>	Zmedenost		
<i>Bolezni živčevja</i>	Ataksija Parestezija Vrtoglavica Somnolenca	Motnje umskih sposobnosti Polinevropatija Motnje pri gibanju Omotica Glavobol	Motnje ravnotežja
<i>Očesne bolezni</i>			Makulopatija Toksičnost za mrežnico Diplopija Motnost leče Okvara vida Zamegljen vid
<i>Žilne bolezni</i>			Hipertenzija Ortostatska hipotenzija Zardevanje
<i>Bolezni prebavil</i>	Vnetje sluznice Bruhanje Driska Navzea Nelagodje v epigastričnem predelu		Prekomerno izločanje sline Motnja okusa Dispepsija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	Zvišane vrednosti jetrnih encimov	Avtoimunski hepatitis	Okvara jeter (hepatocelularna/holestatska/mešana)
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Izpuščaji na koži		Pruritus
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	Mišična šibkost		

<i>Bolezni sečil</i>			Hemoragični cistitis Hematurija Proteinurija
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	Ginekomastija		Makrociste na jajčnikih
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	Astenija		Zvišana telesna temperatura Generalizirane bolečine
<i>Preiskave</i>	Zvišane vrednosti holesterola v krvi Zvišane vrednosti trigliceridov v krvi		Znižane vrednosti sečne kisline v krvi Znižane vrednosti androstendiona v krvi (pri ženskah) Znižane vrednosti testosterona v krvi (pri ženskah) Zvišane vrednosti vezavnega globulina za spolne hormone Znižane vrednosti prostega testosterona v krvi (pri moških) Zvišane vrednosti globulina, ki veže kortikosteroide Zvišane vrednosti globulina, ki veže tiroksin

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni prebavil so najpogostejše poročane (pri 10 do 100 % bolnikov) in so reverzibilne, ko se odmerek zmanjša. Nekateri učinki (anoreksija) predstavljajo začetne znake motenj centralnega živčnega sistema.

Neželeni učinki na živčevje se pojavijo pri približno 40 % bolnikov. Drugi neželeni učinki na osrednji živčni sistem poročani v literaturi so na primer motnje spomina, nasilnost, osrednji centralni vestibularni sindrom, disartrija in Parkinsonov sindrom. Izgleda, da so hudi neželeni učinki vezani na kumulativno izpostavitve mitotanu. Največja verjetnost pojava teh učinkov je, ko so plazemske koncentracije 20 mg/l ali več. Visoki odmerki in podaljšano jemanje lahko privedejo do motenj delovanja možganov. Izgleda, da so neželeni učinki na živčevje reverzibilni po prekinitvi zdravljenja z mitotanom in po znižanju plazemskih koncentracij (glejte poglavje 4.4).

Videti je, da izpuščaji na koži, o katerih so poročali pri 5 do 25 % bolnikov, niso odvisni od odmerka.

O levkopeniji so poročali pri 8 do 12 % bolnikov. Čas krvavitve je pogosto podaljšan (90 %): povezava z mitotanom ali obstoječim bolezenskim stanjem je tudi nejasna. Ta pojav je potrebno upoštevati, če se preučuje možnost kirurških posegov.

Aktivnosti jetrnih encimov (gama-GT, aminotransferaza, alkalna fosfataza) so običajno povečane. Vrednosti jetrnih encimov se običajno normalizirajo, ko se odmerek mitotana zmanjša ali začasno prekine ali preneha jemati. Vendar pa so o avtoimunskem hepatitisu poročali pri 7 % bolnikov brez dodatnih podatkov o mehanizmu. Opazili so zelo redke resne primere poškodb jeter (akutno odpoved jeter in jetrno encefalopatijo).

Hipogonadizem: opisan je bil hipogonadizem pri moških (s simptomi, kot so ginekomastija, zmanjšan libido, erektilna disfunkcija, motnje plodnosti).

Ženske pred menopavzo

Opisane so bile nemaligne makrociste na jajčnikih (s simptomi, kot so medenična bolečina, vaginalna krvavitve, motnje menstruacije, ali brez simptomov).

Pediatrična populacija

V času zdravljenja z mitotanom lahko opazimo nevro-psihološko nazadovanje. V teh primerih je potrebno preiskati delovanje ščitnice, da se odkrije morebitne okvare ščitnice, povezane z mitotanom. Opaziti je mogoče tudi hipotiroidizem in zaostalost v rasti. Pri enem pediatričnem bolniku so pet mesecev po začetku zdravljenja opazili primer encefalopatije, za katerega pa so menili, da ni povezan s povišano ravniyo mitotana v plazmi na 34,5 mg/l. Po šestih mesecih ravni mitotana v plazmi ni bilo mogoče zaznati in bolnik je klinično okreval.

Opazili so estrogeno podobne učinke (kot so ginekomastija pri moških in razvoj dojk in/ali vaginalne krvavitve pri ženskah).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje mitotana lahko povzroči motnje delovanja osrednjega živčnega sistema, še posebej če so plazemske koncentracije mitotana večje od 20 mg/l. Dokazanih antidotov v primeru prevelikega odmerjanja mitotana ni. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Lysodren. Bolnika je potrebno skrbno nadzorovati. Motnje so reverzibilne, vendar lahko pa zaradi dolge razpolovne dobe in lipofilne narave mitotana traja več tednov, da se stanje normalizira. Drugi učinki se zdravijo simptomatično. Mitotan se zaradi svoje lipofilne narave verjetno ne dializira.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za preveliko odmerjanje (npr. pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro, bolnikih s čezmerno telesno maso ali bolnikih, ki so nedavno shujšali), je priporočeno povečati pogostnost spremljanja plazemske koncentracije mitotana (npr. vsaka dva tedna).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XX23

Mehanizem delovanja

Mitotan je učinkovina z citotoksičnim delovanjem na nadledvično žlezo, čeprav ima lahko zaviralen učinek na nadledvično žlezo očitno tudi brez uničenja celic. Biokemijski mehanizem delovanja mitotana ni poznan. Podatki, ki so na voljo, kažejo, da mitotan spremeni periferno presnovo steroidov, in da neposredno zavira delovanje skorje nadledvične žleze. Dajanja mitotana pri človeku spremeni presnovo kortizola izven nadledvične žleze, kar zmanjša merljive koncentracije 17-hidroksi kortikosteroidov, čeprav ostanejo koncentracije kortikosteroidov v plazmi nespremenjene. Očitno mitotan povzroči povečano tvorbo 6-beta-hidroksiholesterola.

Klinična učinkovitost in varnost

Mitotana niso preučevali v obsežnem programu kliničnega razvoja. Klinični podatki, ki so na voljo, so zbrani predvsem iz objavljenih podatkov o bolnikih s kirurško neodstranljivimi ali metastatskimi karcinomi nadledvične žleze. Štiri študije mitotana so zaključile, da zdravljenje z mitotanom ne poveča stopnje preživetja, pet študij pa je dokazalo, da mitotan poveča stopnjo preživetja. Izmed slednjih, so tri takšen učinek dokazale le pri bolnikih s plazemskimi koncentracijami mitotana nad 14 mg/l.

Ravni mitotana v plazmi in morebitno povezanost z njegovo učinkovitostjo so preučevali v preskušanju FIRM ACT - randomizirani, prospektivni, nadzorovani, odprti, multicentrični študiji z vzporednimi skupinami, v kateri so primerjali učinkovitost etopozida, doksorubicina ter cisplatina v kombinaciji z mitotanom (EDP/M) z učinkovitostjo kombinacije streptozotocina in mitotana (Sz/M) kot zdravljenja prve izbire pri 304 bolnikih. Analiza bolnikov, ki so dosegli ravni mitotana ≥ 14 mg/l vsaj enkrat v 6 mesecih, v primerjavi z bolniki z ravnmi mitotana v plazmi < 14 mg/l, bi lahko dokazala, da pri bolnikih z ravnmi mitotana v plazmi ≥ 14 mg/l pride do izboljšanja deleža nadzorovane bolezni (62,9 % v primerjavi s 33,5 %; $p < 0,0001$). Vendar je treba ta rezultat obravnavati previdno, saj raziskovanje učinkov mitotana ni bil primarni opazovani dogodek v študiji.

Poleg tega mitotan vzbudi stanje insuficience nadledvične žleze, zaradi česar izgine Cushingov sindrom pri bolnikih z izločujočim karcinomom nadledvične žleze, zaradi česar je potrebna nadomestna hormonska terapija.

Pediatrična populacija

Klinični podatki so zbrani predvsem iz velikega retrospektivnega preskušanja ($n = 24$ bolnikov) pri otrocih in mladostnikih, starih od 5 mesecev do 16 let (mediana starosti: 4 leta) ob postavitvi diagnoze, ki so imeli neizrezljiv primarni tumor, doživeli ponovni pojav tumorja ali pojav metastatske oblike bolezni. Večina otrok (75 %) je kazala endokrine simptome. Sodelujoči so jemali samo mitotan ali pa kombinacije mitotana z drugimi učinkovinami. V povprečju je bil čas brez bolezni 7 mesecev (2 do 16 mesecev). Bolezen se je ponovno pojavila pri 40 % otrok, petletno preživetje je bilo 49 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

V študiji z 8 bolniki s karcinomi nadledvične žleze, ki so bili zdravljeni z 2 do 3 g mitotana dnevno, so odkrili zelo dobro korelacijo med plazemskimi koncentracijami mitotana in skupnim odmerkom mitotana. Ciljna plazemska koncentracija mitotana (14 mg/l) je bila dosežena pri vseh bolnikih v 3 do 5 mesecih, pri čemer je bil skupen odmerek mitotana v območju 283 do 387 g (mediana vrednost: 363 g). Pražna vrednost 20 mg/l je bila dosežena pri kumulativni količini mitotana približno 500 g. V drugi študiji so trije bolniki s karcinomom nadledvične žleze prejemali zdravilo Lysodren po natančnem protokolu, ki je omogočal hitro vzpostavitev visokega odmerka (če so bolniki zdravilo Lysodren dobro prenašali), in sicer: 3 g (v treh delih) prvi dan; 4,5 g drugi dan; 6 g tretji dan; 7,5 g četrti dan in 9 g peti dan. Odmerjanje zdravilo Lysodren se je nadaljevalo s prilagajanjem na pojavljanje neželenih učinkov in plazemske koncentracije mitotana. Obstajala je pozitivna linearna korelacija med kumulativnim odmerkom zdravila Lysodren in plazemskimi koncentracijami mitotana. Pri dveh od treh bolnikov, je bila plazemska koncentracija 14 mg/l dosežena v 15 dneh in pri enem je bila koncentracija nad 20 mg/l dosežena po približno 30 dneh. V obeh študijah pa so opazili, da so se pri nekaterih bolnikih plazemske koncentracije mitotana še naprej povečevale ne glede na stalen ali zmanjšan dnevni odmerek mitotana.

Porazdelitev

S pomočjo obdukcijских podatkov bolnikov je bilo ugotovljeno, da se mitotan nahaja v večini tkiv v telesu, poglavitno mesto nalaganja pa so maščobna tkiva.

Biotransformacija

Študije presnove pri človeku so pokazale, da je poglavitni presnovek v obtoku 1,1-(*o,p'*-diklorodifenil) oacetna kislina (*o,p'*-DDA) z manjšimi količinami analoga mitotana 1,1-(*o,p'*-diklorodifenil)-2,2 dikloroetena (*o,p'*-DDE). V žolču ali v urinu ne najdemo nespremenjenega mitotana, prevladuje pa *o,p'*-DDA skupaj z več svojimi hidroksiliranimi presnovki. Glede pospeševanja encimov citrokroma P450 glejte poglavje 4.5.

Izločanje

Po intravenskem dajanju se 25 % odmerka izloči v obliki presnovkov v 24 urah. Mitotan se po prekinitvi zdravljenja začne počasi sproščati iz maščobnih tkiv, kjer se nalaga, kar privede do terminalne razpolovne dobe 18 do 159 dni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Nekliničnih podatkov o splošni toksičnosti mitotana je malo.

Študije vpliva mitotana na razmnoževanje niso bile izvedene. Vendar so diklorodifeniltrikloretan (DDT) in drugi analogi polikloriranih difenilov znani po škodljivih učinkih na plodnost, nosečnost in telesni razvoj. Sklepa se, da naj bi mitotan imel enake lastnosti.

Genotoksičnost in kancerogeni potencial mitotana nista raziskana.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Koruzni škrob
Mikrokristalna celuloza (E 460)
Makrogol 3350
Brezvodni koloidni silicijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po odprtju: 1 leto.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnni.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kvadratna neprozorna bela plastenka iz HDPE z navojem na ustju, ki vsebuje 100 tablet.
Velikost pakiranja je ena plastenka.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

S tem zdravilom lahko rokuje le bolnik in njegovi skrbniki. Izrecno pa z zdravilom ne smejo rokovati nosečnice. Skrbniki naj pri rokovanju z zdravilom nosijo rokavice za enkratno uporabo.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična zdravila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Španija

8. ŠTEVILKA(ŠTEVILKE) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/04/273/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. april 2004

Datum zadnjega podaljšanja : 25. marec 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Latina Pharma S.p.A.

Via Murillo, 7

04013 Sermoneta (LT)

Italija

ali

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78, avenue du Midi

63800 Cournon d'Auvergne

France

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLICA
NALEPKA NA PLASTENKI

1. IME ZDRAVILA

Lysodren 500 mg tablete
mitotan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 500 mg mitotana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

tableta
Plastenka s 100 tabletami.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično.
Z zdravilom smejo rokovati le bolniki ali skrbniki, ki nosijo rokavice.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po odprtju: 1 leto.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni obojnici.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/273/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Lysodren (*Napis v Braillovi pisavi je samo na zunanji škatli*)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Lysodren 500 mg tablete mitotan

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Vedno imejte pri sebi kartico za bolnika za zdravilo Lysodren, ki je priložena na koncu tega navodila.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lysodren in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lysodren
3. Kako jemati zdravilo Lysodren
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lysodren
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lysodren in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Lysodren je protitumorsko zdravilo, ki vsebuje učinkovino mitotan.

Uporablja se za zdravljenje simptomov napredujalega metastatskega ali ponavljajočega se malignega tumorja skorje nadledvične žleze, ki ga ni mogoče kirurško odstraniti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lysodren

Ne jemljite zdravila Lysodren

- če ste alergični na mitotan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če dojite. Med jemanjem zdravila Lysodren ne smete dojiti;
- če se zdravite z zdravili, ki vsebujejo spironolakton (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Lysodren«).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Lysodren se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravniku morate povedati, če karkoli od naslednjega velja za vas:

- če se med jemanjem zdravila Lysodren poškodujete (šok, huda poškodba), če dobite okužbo, ali če imate kakršnokoli bolezen. Takoj obvestite zdravnika, ki se bo morda odločil začasno prekiniti zdravljenje;
- če imate težave z jetri: povejte zdravniku, če med zdravljenjem z zdravilom Lysodren opazite katerega od naslednjih znakov in simptomov težav z jetri: srbenje, rumena obarvanost oči ali kože, temen urin in bolečine ali neprijeten občutek v desnem zgornjem delu trebuha. Zdravnik mora narediti krvne teste za preverjanje delovanja jeter pred in med zdravljenjem z zdravilom Lysodren ter kot je klinično indicirano. Zdravnik se lahko odloči za prekinitev zdravljenja z zdravilom Lysodren;
- če imate hude težave z ledvicami;

- če uporabljate katera koli spodaj omenjena zdravila (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Lysodren«);
- če imate ginekološke težave, kot je krvavitev iz nožnice, motnje menstruacije in/ali bolečina v predelu medenice.

S tem zdravilom lahko rokuje le bolnik in njegovi skrbniki. Izrecno pa z zdravilom ne smejo rokovati nosečnice. Skrbniki naj pri rokovanju z zdravilom nosijo rokavice za enkratno uporabo.

Med zdravljenjem z zdravilom Lysodren zdravilom Lysodren

Zdravilo Lysodren lahko začasno zmanjša količino hormonov, ki jih proizvaja nadledvična žleza (kortizol), vendar bo zdravnik to popravil z ustreznim zdravljenjem s hormoni (steroidi).

Zdravilo Lysodren lahko povzroči krvavitev, ki traja dlje kot običajno. Če morate med zdravljenjem z zdravilom Lysodren opraviti kirurški ali zobozdravstveni poseg, bo zdravnik opravil krvne preiskave, da preveri tveganje za dolgotrajno krvavitev.

Vedno imejte pri sebi kartico za bolnika za zdravilo Lysodren, ki je priložena na koncu tega navodila.

Druga zdravila in zdravilo Lysodren

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravila Lysodren ne smete uporabljati skupaj z zdravili, ki vsebujejo spironolakton, ki se pogosto uporablja kot diuretik pri boleznih srca, jeter ali ledvic.

Zdravilo Lysodren lahko vpliva na delovanje več zdravil. Zato morate povedati zdravniku, če uporabljate zdravila, ki vsebujejo katerekoli izmed naslednjih učinkovin:

- varfarin in drugi antikoagulant (zdravila za redčenje krvi), ki se uporabljajo za preprečevanje krvnih strdkov. Odmerek antikoagulant bo morda treba prilagoditi;
- antiepileptiki;
- rifabutin ali rifampicin, ki se uporabljata za zdravljenje tuberkuloze;
- grizeofulvin, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb;
- zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*);
- sunitinib, etopozid: za zdravljenje raka.
- midazolam, ki se uporablja kot pomirjevalo

Zdravilo Lysodren skupaj s hrano in pijačo:

Zdravilo Lysodren je po možnosti treba jemati med obroki, ki vsebujejo hrano, bogato z maščobami, kot so mleko, čokolada ali olje.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Zdravilo Lysodren lahko škoduje plodu. Zdravnika obvestite, če ste noseči, menite, da ste noseči, ali če načrtujete nosečnost, da bo presodil, ali morate prekiniti ali nadaljevati zdravljenje z zdravilom Lysodren.

Če lahko zanosite, morate med zdravljenjem z zdravilom Lysodren in tudi po njem uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Posvetujte se z zdravnikom.

Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov pri otroku med jemanjem zdravila Lysodren in tudi po njem ne smete dojit. Posvetujte se z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Lysodren ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Posvetujte se z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Lysodren

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerek in razpored odmerjanja

Običajni začetni odmerek za odrasle je 2 do 3 g (4 do 6 tablet) na dan.

Zdravnik bo morda začel zdravljenje z večjim odmerkom, na primer 4 do 6 g (8 do 12 tablet).

Zdravnik bo redno spremljal ravni zdravila Lysodren v vaši krvi, da bi ugotovil optimalni odmerek za vas. Če se pojavijo nekateri neželeni učinki, se bo zdravnik morda odločil začasno prekiniti zdravljenje z zdravilom Lysodren ali zmanjšati odmerek.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Začetni dnevni odmerek zdravila Lysodren je 1,5 do 3,5 g/m² telesne površine (zdravnik jo bo izračunal na podlagi teže in velikosti otroka). Izkušenj z bolniki v tej starostni skupini je malo.

Način uporabe

Tablete morate pogoltniti s kozarcem vode, med obroki, ki vsebujejo hrano, bogato z maščobami. Skupni dnevni odmerek lahko razdelite v dva ali tri odmerke.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lysodren, kot bi smeli

Nemudoma obvestite zdravnika, če ste pomotoma zaužili večji odmerek zdravila Lysodren, kot bi smeli ali če nekaj zdravila Lysodren pogoltne otrok.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lysodren

Če pomotoma izpustite odmerek, vzemite naslednji odmerek po običajnem urniku. Ne vzemite dvojnega odmerka, da nadomestite pozabljenega.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite zdravnika, če opazite kateregakoli izmed naslednjih neželenih učinkov:

- oslabiljeno delovanje nadledvične žleze: utrujenost, bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, driska, zmedenost;
- slabokrvnost: bledica kože, nagnjenje k mišični utrujenosti, zasoplost, vrtoglavica, zlasti ob vstajanju;
- poškodbe jeter: porumenitev kože in oči, srbenje, slabost, driska, utrujenost, temno obarvan urin;
- nevrološke motnje: motnje gibanja in koordinacije, nenormalni občutki, na primer mravljinčenje, izguba spomina, težave z zbranostjo, težave pri hoji, vrtoglavica.

Ti simptomi lahko razkrijejo zaplete, za katere so lahko ustrezna določena zdravila.

Neželeni učinki se lahko pojavijo z določeno pogostnostjo, ki je opredeljena na naslednji način:

- zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov;
- pogosti: pojavijo se lahko pri 1 od 10 bolnikov;
- neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Zelo pogosti neželeni učinki

- bruhanje, slabost, driska, bolečine v trebuhu;
- izguba apetita;
- nenormalni občutki, na primer mravljinčenje;

- motnje gibanja in koordinacije, vrtoglavica, zmedenost;
- zaspanost, utrujenost, mišična šibkost (utrujenost mišic pri naporih);
- vnetje (otekanje, toplota, bolečina) sluznice, kožni izpuščaj;
- boleznj krvi (podaljšan čas krvavitve);
- zvišanje ravni holesterola, trigliceridov (maščob) in jetrnih encimov (pri krvnih preiskavah);
- zmanjšanje števila levkocitov;
- pretiran razvoj dojk pri moških;
- oslajljeno delovanje nadledvične žleze (lahko povzroči utrujenost, bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, drisko, zmedenost).

Pogosti neželeni učinki

- omotica, glavobol;
- motnje perifernega živčevja: asociacija čutilnih motenj, mišična šibkost in atrofija, zmanjšanje kitnih refleksov in vazomotorični simptomi, kot so vročinski oblivi, potenje in motnje spanja);
- motnje umskih sposobnosti (na primer izguba spomina, težave z zbranostjo);
- motnje pri gibanju;
- zmanjšanje števila eritrocitov (slabokrvnost s simptomi, kot sta bledica kože in utrujenost), zmanjšanje števila trombocitov (lahko poveča nagnjenost k nastanku modric in krvavitvam);
- hepatitis (avtoimunski) (lahko povzroči porumenelost kože in oči, temno obarvan urin);
- težave s koordinacijo mišic.

Pogostnost ni znana

- zvišana telesna temperatura;
- splošne bolečine;
- vročinski oblivi, visok ali nizek krvni tlak, občutek omotice/vrtoglavice pri hitrem vstajanju;
- povečano izločanje slin;
- očesne bolezni: okvare vida, zamegljen vid, dvojni vid, popačena slika, pritožbe nad bleščanjem;
- oportunistične okužbe;
- okvare jeter (lahko povzročijo porumenelost kože in oči, temno obarvan urin);
- znižanje ravni sečne kisline pri krvnih preiskavah;
- vnetje sečnega mehurja s krvavitvami;
- prisotnost krvi v urinu, prisotnost beljakovin v urinu;
- motnja ravnotežja;
- motnja okusa;
- težave s prebavo;
- makrociste na jajčnikih (s simptomi, kot so bolečina v predelu medenice, krvavitev iz nožnice, motnje menstruacije, ali brez simptomov);
- znižane vrednosti androstendiona (predstopnje spolnih hormonov) pri krvnih preiskavah pri ženskah;
- znižane vrednosti testosterona (spolnega hormona) pri krvnih preiskavah pri ženskah;
- zvišane vrednosti vezavnega globulina za spolne hormone (beljakovine, ki veže spolne hormone) pri krvnih preiskavah;
- zvišane vrednosti globulina, ki veže kortikosteroide, pri krvnih preiskavah;
- zvišane vrednosti globulina, ki veže tiroksin, pri krvnih preiskavah;
- znižane vrednosti prostega testosterona (spolnega hormona) pri krvnih preiskavah pri moških;
- hipogonadizem pri moških (s simptomi, kot so povečanje prsi, zmanjšan libido, erektilna disfunkcija, motnje plodnosti);
- alergijske reakcije, srbenje

Pri otrocih in mladostnikih so opazili težave s ščitnico, nevro-psihološko nazadovanje, zaostajanje v rasti in en primer encefalopatije. Poleg tega so opazili nekatere znake hormonskih sprememb (kot so prekomerno razvite prsi pri moških in krvavitve iz nožnice in/ali zgodnji razvoj dojk pri ženskah).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih

lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lysodren

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte v originalni ovojnini. Po odprtju: 1 leto.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in steklenici poleg oznake »EXP«.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična zdravila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lysodren

- Učinkovina je mitotan. Ena tableta vsebuje 500 mg mitotana.
- Pomožne snovi so koruzni škrob, mikrokristalna celuloza (E 460), makrogol 3350, brezvoden koloidni silicijev dioksid.

Izgled zdravila Lysodren in vsebina pakiranja

Zdravilo Lysodren so bele, bikonveksne, okrogle tablete z zarezo.

Zdravilo Lysodren je na voljo v plastičnih steklenicah s 100 tabletami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4

08038 Barcelona

Španija

+ 34 93 446 60 00

Proizvajalec

Latina Pharma S.p.A.

Via Murillo, 7

04013 Sermoneta (LT)

Italija

ali

Centre Spécialités Pharmaceutiques

76-78, avenue du Midi

63800 Cournon d'Auvergne

Francija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju..

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

✂-----✂

LYSODREN – KARTICA ZA BOLNIKA

Zdravim se z zdravilom Lysodren (mitotan)	Ime mojega zdravnika je:
Nagnjen sem k akutni insuficienci nadledvične žleze	Tel. številka:
V primeru nujne zdravstvene oskrbe izvedite primerne previdnostne ukrepe.	Za informacije o zdravilu se obrnite na: <i>Esteve Pharmaceuticals S.A.</i> <i>Tel: + 34 93 446 60 00</i> <u><i>medinfo-RD@esteve.com</i></u>